

Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease

Citation for published version (APA):

Graat-Verboom, L. (2012). *Osteoporosis in chronic obstructive pulmonary disease*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20120316lg>

Document status and date:

Published: 01/01/2012

DOI:

[10.26481/dis.20120316lg](https://doi.org/10.26481/dis.20120316lg)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Summary

Summary

Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) is characterised by persistent airflow limitation associated with an enhanced chronic inflammatory response in the airways and the lung to noxious particles or gases. Exacerbations and comorbidities contribute to the overall severity in individual patients. One of these comorbidities is osteoporosis. Osteoporosis is a systemic skeletal disease characterized by a low bone mass and microarchitectural deterioration leading to increased bone fragility and hence increased risk of fracture. The studies in this thesis investigate the prevalence, and correlating factors of osteoporosis in COPD patients (**chapter I**).

Chapter II is a systematic review of the literature. The prevalence of osteoporosis based on bone mineral density (BMD) varied 9-69%, prevalence of osteopenia varied 27-67%. Prevalence of osteoporosis was higher in COPD patients as compared to healthy subjects. Moreover, prevalence of osteoporosis was higher in COPD patients as compared to patients with some other chronic pulmonary diseases. Correlating factors of osteoporosis in COPD were measures of body composition, disease severity and use of corticosteroids. Because most studies were cross sectional causality has not been proven. Effects of treatment of osteoporosis in COPD patients only were not studied.

In **chapter III** 554 COPD patients consecutively entering pulmonary rehabilitation were studied. Diagnosis of osteoporosis was based on whole-body DXA-scan, T-score < -2.35. Prevalence of osteoporosis and osteopenia (T score between -2.35 and -0.9) were 21 and 41% respectively. Over 80% of COPD patients with osteoporosis did not use pharmacological treatment. Independent correlates of osteoporosis were higher age and cachexia. Overweight and obese patients had a decreased risk of osteoporosis.

The best location for BMD measurement in COPD patients had not been determined before. Therefore, in **chapter IV** the prevalence of osteoporosis in 168 COPD patients entering pulmonary rehabilitation assessed by whole body DXA-scan was compared to the prevalence assessed by DXA-scan of the hip and lumbar spine (local DXA-scan). Whole body DXA-scan underestimated the prevalence of osteoporosis. Indeed, 25% of the 130 patients without osteoporosis as determined by

whole body DXA-scan did have osteoporosis based on local DXA-scan. The relative risk of having osteoporosis on local DXA-scan in case of a normal whole-body DXA-scan was 6.4 times higher than the risk of having osteoporosis on whole body DXA-scan in case of a normal local DXA-scan. In conclusion, in COPD patients BMD should be measured at the hip and lumbar spine and the lowest T-score of these 2 locations should be used to diagnose osteoporosis.

Osteoporosis is not only characterized by a low BMD but also by microarchitectural deterioration which is not measured by DXA-scan. Therefore, in **chapter V** we diagnosed osteoporosis based on local DXA-scan and vertebral fractures. Half of the 255 included COPD outpatients of a large teaching hospital in the Netherlands had radiological evidence of osteoporosis. Prevalence of osteoporosis was not significantly different after stratification for GOLD stage. Correlates of osteoporosis were age, body mass index (BMI) and higher parat hormone.

The prevalence of osteoporosis in COPD patients is high, even in moderate COPD. To assess risk factors for osteoporosis a case control study was done (**chapter VI**). Forty-nine GOLD stage II COPD patients with osteoporosis were compared to 49 GOLD stage II patients without osteoporosis. Diagnosis of osteoporosis was based on DXA-scan and vertebral fractures. A lower BMI and higher RV%TLC independently increased the odds ratio for osteoporosis. Additionally, an overweight and obese BMI were protective of osteoporosis.

To identify true risk factors prospective studies are needed. Therefore, **chapter VII** is a follow up study. Ninety patients were followed up for 3 years after their initial study inclusion. DXA-scan and vertebral fractures were re-assessed. Prevalence of osteoporosis increased from 47% to 61% mostly due to new vertebral fractures. Risk factors for osteoporosis were vitamin D deficiency and a lower T-score at the trochanter of the hip at baseline.

To conclude, the studies in this thesis show that the prevalence of osteoporosis in COPD patients is high, even in patients with mild and moderate COPD (**chapter VIII**). Most osteoporotic COPD patients were not treated with physician prescribed bone medication. Therefore, awareness of the high prevalence of osteoporosis seems to be low and should be raised. The best way to diagnose osteoporosis in COPD

patients is assessing BMD by DXA scan of the hip and lumbar spine and combining this with the assessment of vertebral fractures. The underlying pathophysiology of osteoporosis in COPD is very complex and the studies in this thesis were not designed to clarify this. To assess risk factors and clarify the underlying pathophysiological mechanisms more large prospective studies are warranted including healthy subjects. When the pathophysiology and pathogenesis of osteoporosis in COPD is further clarified better screening and follow up advises might be given and new treatments aimed at both COPD and osteoporosis might become available.

Samenvatting

Samenvatting

COPD wordt gekenmerkt door een persisterende luchtwegobstructie. Deze luchtwegobstructie is geassocieerd met een versterkte chronische inflammatoire respons in de luchtwegen en de longen als reactie op schadelijke prikkels of gassen. Exacerbaties en comorbiditeiten dragen bij aan de ernst voor individuele patiënten. Een van deze comorbiditeiten is osteoporose. Osteoporose wordt gekenmerkt door een lage bot massa en verstoring van de microarchitectuur van het bot. Hierdoor wordt het bot fragieler en is er een verhoogd risico op fractures. In dit proefschrift werd onderzoek gedaan naar de prevalentie en correlerende factoren voor osteoporose bij COPD patiënten (**hoofdstuk I**).

Hoofdstuk II is een systematisch overzicht van de literatuur die voorhanden was over osteoporose bij COPD patiënten. De prevalentie van osteoporose gebaseerd op bot minerale dichtheid (BMD) varieerde van 9-69% en de prevalentie van osteopenie van 27-67%. Een aantal onderzoekers vergeleek COPD patiënten met een controle populatie. De prevalentie van osteoporose bleek groter te zijn bij de COPD patiënten. Ook in vergelijking met patiënten met andere chronische longaandoeningen bleek de prevalentie van osteoporose bij COPD patiënten groter te zijn. Lichaamssamenstelling, ernst van de COPD en het gebruik van corticosteroïden bleken het risico op osteoporose te verhogen bij COPD patiënten. Een causaal verband kon niet worden bewezen aangezien de meeste onderzoeken cross-sectioneel waren. Er werden geen onderzoeken gevonden waarbij de effecten van de behandeling van osteoporose bij COPD patiënten was onderzocht.

In **hoofdstuk III** werden 554 COPD patiënten die gingen starten met klinische pulmonale revalidatie onderzocht. Er werd een DXA scan van het hele lichaam gemaakt en bij een T-score van -2,35 of lager werd de diagnose osteoporose gesteld. De prevalentie van osteoporose was 21% en de prevalentie van osteopenie (T score tussen -2,35 en -0,9) 41%. Meer dan 80% van alle COPD patiënten met osteoporose bleek niet medicamenteus te worden behandeld. Onafhankelijke correlerende factoren voor osteoporose bij COPD waren: hogere leeftijd en cachexie. Bij patiënten met overgewicht of obesitas was de kans op het hebben van osteoporose significant lager.

De beste locatie in het lichaam om de BMD te meten was nog niet onderzocht bij COPD patiënten. Daarom werd in **hoofdstuk IV** bij 168

COPD patiënten die startten met pulmonale revalidatie de prevalentie van osteoporose gebaseerd op een DXA scan van het hele lichaam vergeleken met de prevalentie van osteoporose gebaseerd op een DXA scan van de heup en lumbale wervelkolom (lokale DXA scan). Een DXA scan van het hele lichaam onderschatte de prevalentie van osteoporose. Een kwart van de 130 patiënten die geen osteoporose hadden op basis van de DXA scan van het hele lichaam bleken wel osteoporose te hebben op basis van de lokale DXA scan. Bij een DXA scan van het hele lichaam worden veel vals negatieve scans gevonden. Op basis van dit onderzoek wordt geadviseerd om bij COPD patiënten de BMD te meten aan de heup en de lumbale wervelkolom en de laagste T-score te gebruiken om osteoporose te diagnosticeren.

Osteoporose wordt niet alleen gekarakteriseerd door een lage bot massa, maar ook door een verstoring van de microarchitectuur van het bot. Deze verstoring van de microarchitectuur wordt niet gemeten door een DXA scan. Als surrogaat voor de verstoorde microarchitectuur werden in **hoofdstuk V** wervelfracturen zonder voorafgaand hoog energetisch trauma genomen. Osteoporose werd gediagnosticeerd op basis van de T-score (met behulp van een lokale DXA scan) en/of het hebben van wervelfracturen. De helft van alle 255 COPD patiënten die onder behandeling waren bij longartsen werkzaam in een groot opleidingsziekenhuis in het zuiden van Nederland bleken osteoporose te hebben. De prevalentie van osteoporose was niet significant verschillend na stratificatie voor GOLD stadium. Correlerende factoren voor osteoporose bij COPD die in dit onderzoek werden gevonden waren: leeftijd, body mass index (BMI) en een hoger parathormoon in het serum.

Om meer inzicht te krijgen in de risico factoren voor osteoporose bij COPD patiënten werd een case control onderzoek gedaan (**hoofdstuk VI**). Omdat de prevalentie van osteoporose ook bij patiënten met een matig ernstig COPD hoog is werden GOLD II COPD patiënten geïnccludeerd. Negenenveertig COPD patiënten met osteoporose op basis van een lokale DXA scan en/of wervelfracturen werden vergeleken met 49 COPD patiënten zonder osteoporose. Een lagere BMI en een hogere RV%TLC verhoogden de kans op osteoporose. Ook in dit onderzoek werd weer een beschermend effect van overgewicht en obesitas gevonden.

Om daadwerkelijke risico factoren te identificeren zijn prospectieve onderzoeken nodig. **Hoofdstuk VII** beschrijft dan ook de resultaten van een follow up onderzoek. Bij 90 COPD patiënten werden na 3 jaar de onderzoeken herhaald. De prevalentie van osteoporose steeg van 47% naar 61% na 3 jaar voornamelijk doordat er meer wervelfracturen optraden. Risico factoren voor osteoporose waren vitamine D deficiëntie en osteopenie van de trochanter.

Concluderend laten de onderzoeken in dit proefschrift zien dat de prevalentie van osteoporose bij COPD patiënten hoog is zelfs bij patiënten met een mild en matig COPD (**hoofdstuk VIII**). De meeste COPD patiënten met osteoporose gebruikten geen medicijnen om het fractuur risico te verkleinen. Het lijkt erop dat (long)artsen zich niet bewust zijn van de hoge prevalentie van osteoporose bij COPD patiënten. Dit bewustzijn moet worden gewekt. De beste manier om osteoporose te diagnosticeren bij COPD patiënten is door de BMD van de heup en de lumbale wervels te meten en dit te combineren met onderzoek naar het al dan niet bestaan van wervelfracturen. De onderliggende pathofysiologie van osteoporose bij COPD is complex en zeker nog niet opgehelderd. De onderzoeken voor dit proefschrift waren niet opgezet om dit verder te doorgronden. Om deze onderliggende mechanismen te onderzoeken zijn grote prospectieve onderzoeken nodig met een controle populatie zonder COPD. Het is belangrijk om de pathofysiologie en pathogenese van osteoporose bij COPD verder te verhelderen omdat er op die manier betere adviezen ten aanzien van screening en follow up kunnen worden gegeven. Mogelijk dat hierdoor nieuwe behandelingen zouden kunnen worden ontwikkeld gericht op zowel de behandeling van COPD als van osteoporose.